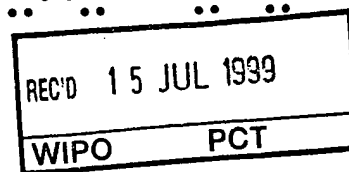


EP 99/03922



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Die Firma LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH in Neuwied/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Transdermales therapeutisches System, enthaltend
Hormone und Kristallisationsinhibitoren"

am 25. Juni 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüngli-
chen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
A 61 L, A 61 K und A 61 M der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 12. Mai 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

Nietzsch

Aktenzeichen: 198 28 273.7



Transdermales therapeutisches System, enthaltend Hormone
und Kristallisationsinhibitoren

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur kontrollierten Abgabe von Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat an die menschliche Haut.

Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat zeigt in den zur Formulierung von transdermalen therapeutischen Systemen üblicherweise verwendeten Hilfsstoffen wie Polyacrylathafklebern, Tackifiern, Weichmachern und Absorptionsverbesserern eine sehr geringe Sättigungslöslichkeit. Dadurch ist die Beladbarkeit von TTS mit gelöstem Wirkstoff stark begrenzt bzw. es treten während der Lagerung bei Übersättigung unerwünschte Kristallisationen auf. Dadurch wird der Anteil an gelösten Wirkstoffen in der Matrix reduziert, was sich negativ auf deren Freisetzung auswirkt.

Bei Kombinationspräparaten aus Estradiol und Norethisteronacetat wurden Anwendungsformen entwickelt, bei denen die Wirkstoffe in einem transdermalen therapeutischen System in räumlich getrennten Bereichen enthalten sind. Die Fertigung derartiger TTS ist jedoch sehr kostenaufwendig.

Das gemeinsame Einbringen von transdermalen therapeutischen Systemen mit Trockenmitteln in die Primärpackung verringert die Gefahr der Rekristallisation, ist jedoch sehr aufwendig.

In DE-OS 43 36 557 ist ein wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System auf Basis eines Haftklebers beschrieben, der Ester des Kolophoniums enthält. Die Herstellung erfolgt derart, daß die Komponenten bei Tempera-

turen zwischen 100 und 140 °C in der Schmelze geknetet und anschließend beschichtet werden. Diese hohen Temperaturen bei der Herstellung von Arzneiformen bergen die Gefahr, daß Abbau- produkte in einem unakzeptablen hohen Anteil gebildet werden können.

Die WO 95/30409 beschreibt ein topisches Polymer- Freisetzungssystem für die Verabreichung bestimmter Wirk- stoffe mittels einer treibgasfreien Aerosolpumpe. Als Vorteil wird die Abwesenheit von Klebern herausgestellt. Als zusätzliche Komponenten werden Kristallisationsinhi- bitoren/Stabilisatoren und/oder Penetrationsenhancer wie substituierte Cyclodextrine, Transcutol, Harnstoff und Isoterpene verwendet, wobei die Wirkstoffkombination von Estradiol und Norethisteronacetat nicht beansprucht wird.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines stabilen, d. h. rekristallisationsfreien Pflasters mit den Wirkstoffen Estradiol und Norethisteronacetat.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Aufgabe durch ein transdermales therapeutisches System mit den Merkmalen des Hauptanspruches durch den Zusatz eines ami- nogruppenhaltigen Polymers als Kristallisationsinhibitor gelöst wird. Vorteilhaft werden als Kristallisationsinhi- bitoren Polymere auf Basis von Butylmethacrylat, 2- Dimethylaminoethylmethacrylat und Methylmethacrylat, vor- zugsweise im molaren Verhältnis von 1 : 2 : 1, Polyamino- amide, Polyaminoimidazoline, Polyetherurethanamine, Po- lyamine und Polyglucosamine verwendet. Es hat sich gezeigt, daß sich die Kristallisationsinhibi- toren in einem Anteil von 0,05 bis 30 Gew.-% besonders eignen.

Durch Wasserstoffbrückenbildung zwischen den basischen Gruppen des Kristallisations-inhibitors und den beweglichen Wasserstoffatomen des Estradiol-Moleküls kommt es zu einer Immobilisierung von Estradiol. Dadurch wird die Konzentration an frei beweglichem Estradiol in der Matrix reduziert und die Kristallisation verhindert.

Das haftklebende Reservoir enthält Estradiol und Norethisteronacetat in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 2 bis 1 : 15, vorzugsweise 1 : 3 bis 1 : 7, und einer Gesamtkonzentration von bis zu 25 Gew.-%.

Das Reservoir kann einen Bestandteil aus der Gruppe der Alterungsschutzmittel, Weichmacher, Antioxidantien und Absorptionsverbesserer, enthalten, wobei der Weichmacher in einer Konzentration von 0 bis 5 Gew.-% und das Alterungsschutzmittel in einer Konzentration von 0,1 bis 2 Gew.-% eingesetzt werden.

Geeignete Alterungsschutzmittel, Weichmacher, Antioxidantien und Absorptionsverbesserer sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der DE 37 43 949 beschrieben.

Um das transdermale therapeutische System auf der Haut applizieren zu können, ist es erforderlich, daß dieses haftklebende Eigenschaften aufweist. Um diese Eigenschaften bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System einzustellen, verwendet man Polyacrylathaftkleber in Form von Lösungen in organischen Lösungsmitteln, sogenannte Lösemittel-Haftkleber.

Weiterhin sind Polyacrylat-Haftkleber in Form von wäßrigen Dispersionen verwendbar.

Darüberhinaus sind auch Schmelzhaftkleber geeignet. Diese sind lösemittel- oder dispersionsmittelfrei und werden aus der Schmelze appliziert.

Weiterhin sind auch UV-vernetzbare Acrylathaftkleber geeignet. Diese sind lösemittelfrei und werden mit den üblichen Beschichtungsverfahren appliziert. Anschließend erfolgt durch Bestrahlung mit UV-Licht eine Vernetzung der Polymerketten. Dies ist erforderlich, um dem Haftkleber eine ausreichende Kohäsion zu geben.

Das Reservoir des transdermalen therapeutischen Systems kann aus mehreren Schichten bestehen, die gleiche oder unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen aufweisen können.

Die Schichtdicke des Reservoirs beträgt 0,02 mm bis 0,500 mm, vorzugsweise jedoch 0,030 mm bis 0,200 mm.

Das Reservoir kann mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht bzw. einem haftklebenden Rand versehen sein. Das wird dann erforderlich, wenn das Reservoir selbst nur unzureichende haftklebende Eigenschaften aufweist.

Das transdermale therapeutische System gemäß vorliegender Erfindung ist für therapeutische Zwecke in der Humanmedizin bestimmt.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen weiter erläutert.

Beispiel 1

155,08 g Durotak 387-2287 (Firma National Starch)
(Polyacrylathafkleber),
4,81 g Eudragit E 100 (Firma Röhm) (Polyacrlat)

werden unter Rühren homogenisiert und mit der Aufschlammung aus

2,17 g Eutanol G (Firma Caesar und Loretz)
(langkettiger Fettalkohol)
0,03 g Aluminiumacetylacetonat (Firma Merck-Schuchardt),
1,29 g Estradiol-Hemihydrat,
8,33 g Norethisteronacetat

in dem Lösemittelgemisch aus

27,98 g Ethylacetat und
27,97 g Ethanol

Die so erhaltene Kleberlösung wird auf eine wiederablös-
bare Schutzschicht Hostaphan

RN 100, beidseitig silikonisiert, beschichtet, so daß
nach dem Trocknen eine wirkstoffhaltige Matrix mit einem
Flächengewicht von 96,3 g/m² resultiert. Auf die so er-
haltene Matrix wird eine für die Wirkstoffe undurchlässi-
ge Rückschicht (0,015 mm dicke Polyesterfolie) aufka-
schiert. Anschließend werden 40 cm² große transdermale
therapeutische Systeme ausgestanzt.

Beispiele 2 - 7 und Vergleich:

Die Herstellung erfolgt, wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch mit den in Tabelle 1 angegebenen Rohstoffen und Mengen.

Tabelle 1: Zusammensetzung [g]

Beispiel	Ver- gleich	2	3	4	5	6	7
Durotak 387- 2287	424,31	132,8 4	162,2 5	171,5 0	171, 50	162, 25	171, 50
Estradiol- Hemihydrat	3,37	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34
Norethindrona- cetat	21,60	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65
Eutanol G	5,59	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Al- Acetylacetonat	1,36	0,054	0,054	0,054	0,05 4	0,05 4	0,05 4
Ethylacetat		36,48	29,28	27,11	27,1 1	29,2 8	27,1 1
Ethanol		36,48	29,28	27,11	27,1 1	29,2 8	27,1 1
Methylethylke- ton	134,79	--	--	--	--	--	--
Euredur 145	--	20,0	--	--	--	--	--
Euredur 125	--	--	5,0	--	--	--	--
Euredur 250	--	--	--	0,5	--	--	--
Euredur 43	--	--	--	--	0,5	--	--
Euredur 27	--	--	--	--	--	5,0	--
Euredur 10	--	--	--	--	--	--	0,5

Die Prüfung auf Rekristallisationserscheinungen wurde mikroskopisch bei 40-facher Vergrößerung im Durchlicht durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Rekristallisationserscheinungen

Beispiel 1	Kristalle pro 40 cm ² nach einer Lagerung von 3 Monaten bei 40 °C
Vergleich	154
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	0
7	0

Wie die Tabelle 2 zeigt, erhält man durch den Zusatz von Kristallisationsinhibitoren transdermale therapeutische Systeme, die kristallisationsfrei sind, im Gegensatz zu dem Vergleichsbeispiel (ohne Kristallisationsinhibitor), bei dem es innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten zu erheblicher Kristallisation kommt.

A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System in Pflasterform zur kontrollierten Abgabe von Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat, umfassend eine Rück- schicht, ein damit verbundenes, an Wirkstoffen über- sättigtes Reservoir, das unter Verwendung von Polyacrylat-Haftklebern und Kristallisationsinhibi- toren hergestellt ist, und eine wiederablösbare Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Kri- stallisationsinhibitor ein aminogruppenhaltiges Po- lymer ist.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kristallisations- inhibitor ausgewählt ist aus Polymeren auf Basis von Butylmethacrylat, 2-Dimethylaminoethylmethacrylat und Methylmethacrylat, insbesondere im molaren Ver- hältnis von 1 : 2 : 1, Polyaminoamiden, Polyaminoi- midazولين, Polyetherurethanaminen, Polyaminen und Polyglucosaminen.
3. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir einen oder mehrere Kristallisationsinhibi- toren in einem Anteil von 0,05 - 30 Gew.% enthält.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeich- net, daß das Reservoir Estradiol und Norethisterona- cetat in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 2 bis 1 : 15, vorzugsweise 1 : 3 bis 1 : 7, und einer Gesamt- konzentration von bis zu 25 Gew.% enthält.



5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir einen Bestandteil aus der Gruppe der Alterungsschutzmittel, Weichmacher, Antioxydantien und Absorptionsverbesserer enthält, wobei der Weichmacher in einer Konzentration von 0 - 5 Gew.% und das Alterungsschutzmittel in einer Konzentration von 0,1 - 2 Gew.% eingesetzt werden.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Lösemittelhaftkleber, Dispersionshaftkleber, Schmelzhaftkleber oder mit UF-Strahlen vernetzbarer Kleber ist.

7. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir aus mehreren Schichten besteht.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir eine Schichtdicke von 0,02 mm - 0,500 mm, vorzugsweise von 0,030 - 0,200 mm aufweist.

9. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht bzw. einem haftklebenden Rand versehen ist.

10. Verwendung des transdermalen therapeutischen System entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 9 für therapeutische Zwecke in der Humanmedizin.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Ein transdermales therapeutisches System in Pflasterform zur kontrollierten Abgabe von Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat, umfassend eine Rückschicht, ein damit verbundenes, an Wirkstoffen übersättigtes Reservoir, das unter Verwendung von Polyacrylat-Haftklebern und Kristallisationsinhibitoren hergestellt ist, und eine wiederablösbare Schutzschicht, ist dadurch gekennzeichnet, daß der Kristallisationsinhibitor ein aminogruppenhaltiges Polymer ist.